

聚卡波非钙治疗IBS的腹部症状的研究进展

杨辉^{1,2} 李晓^{3*}

1. 浙江中医药大学 浙江杭州 310053

2. 长兴县人民医院 消化科 浙江杭州 313100

3. 浙江中医药大学附属杭州西溪医院 消化科 浙江杭州 310023

摘要: 聚卡波非钙是聚丙烯酸与二乙烯基二醇交联的钙盐,属于高分子聚合物。由于其出色的吸水性,在临床上对肠易激综合征(IBS)引起的腹泻和便秘都有效。并且不良反应较小,不影响胃肠道的生理功能,也不会对胃肠道产生生理刺激。本部分主要介绍聚卡波非钙对IBS腹部症状、安全性和临床试验概况。

关键词: 聚卡波非钙; 肠易激综合征; 便秘; 腹泻; 腹痛

肠易激综合征(IBS)是临床最常见的功能性胃肠道疾病(FGID)之一,主要症状以腹部疼痛、腹部不适及大便习惯改变为主,对患者生理功能和生活质量造成了严重的负面影响^[1]。IBS患者以中青年为主,女性多于男性,随着年龄增长患病率下降。当前虽然对IBS的病理生理学进行了大量研究,但对IBS的发病机制仍然不清楚。最近学者对肠神经网络和功能障碍在IBS病理学中的作用研究越来越多,主流观点认为与肠-脑互动异常、内脏高敏感、胃肠道动力异常和微炎症水平等有关^[2]。IBS的治疗方法有很多种,包括药物治疗、行为疗法和饮食调整。常用的药物以缓解症状为主,包括泻药、止泻药、解痉药、抗生素、促分泌剂、抗抑郁药物等^[2-3]。

聚卡波非钙1990年进入美国药典,在欧美、日本等国家被广泛应用于治疗IBS及各种原因的便秘症状^[3]。2020年《中国肠易激综合征专家共识意见》推荐容积型泻药聚卡波非钙为一线泻药的代表产品^[2]。本文对聚卡波非钙治疗IBS患者腹部症状的研究情况进行综述。

一、聚卡波非钙的理化性质

聚卡波非钙,英文名Calcium Polycarbophil,白色至乳白色细小粉末,是一种吸水性的高分子聚合物,具有轻微酯类化合物气味。由聚丙烯酸与二乙烯基乙二醇交联钙盐而成,分子式是 $(C_6H_6CaO_4)_a \cdot (C_6H_{10}O_2)_b$ 。不溶于水、稀酸和稀碱,稳定性好。

(一) 吸水性

聚卡波非钙具有吸水性特性,能够通过自身分子空隙吸水膨胀形成凝胶,吸收量受到溶液pH的影响。在酸性条件下迅速释放钙离子生成的聚卡波非能够吸收自身

重量10倍的水分,但这可能会引起患者出现腹部饱胀主诉。当 $pH > 4.0$ 后,溶胀率显著增加,pH值越高,吸水性能越大,在中性条件下吸收达到初始重量的70倍。聚卡波非的溶胀不受非离子渗透压的影响,但受离子强度的影响,溶胀效果随离子强度的增加而降低。胃肠道液中的钠离子和钾离子等一价金属离子对聚卡波非的平衡溶胀比没有影响,但钙和镁离子等二价离子却能减少了平衡溶胀比。

在腹泻状态下,聚卡波非钙可以吸收粪便中的水分形成凝胶,抵抗肠道内的位移,减慢肠道运输,增加水和电解质的循环吸收。理论上,在肠道内由于肠道传输时间减少,或者粘膜吸收功能障碍而无法充分吸收水分的情况下,聚卡波非钙可以减少粪便分水和电解质的损失。相反便秘状态下,聚卡波非会将水保留在粪便中,对抗肠道的脱水力。

(二) 机械性

聚卡波非钙进入肠道与水或者肠道液体混合后,产生的胶体物质会刺激小肠和结肠壁中的拉伸感受器,为肠道推进性运动提供生理刺激。此外,吸水后得聚卡波非膨胀,也会导致排便频率增加。

二、聚卡波非钙的生理特征

聚卡波非钙具有良好的耐受性,几乎不会被肠道吸收,也不会影响胃肠道消化酶的代谢,对肠道粘膜的化学刺激较小,是理想的粪便稠度改变剂。并且不会引起肠道痉挛,而肠道痉挛是很多泻药的突出副作用。聚卡波非钙治疗婴儿便秘中不改变肠道微生物组成,也不影响微生物代谢,不增加挥发性脂肪酸的形成。因此,与

其他纤维素泻药相比,聚卡波非钙对大便松软效果也有所延迟。部分患者可能出现上腹部沉重感或者饱腹感,因腹胀导致肠道内气体增多。在起效时常方面,聚卡波非钙具有强度低,起效慢的特点,通常需要连续服用数天后才能观察到明显疗效^[4]。

三、聚卡波非钙对IBS腹部症状的临床疗效

(一) IBS聚卡波非钙对腹泻型IBS的作用

IBS-D属于功能性肠病,脑肠轴功能紊乱、肠道炎症和肠粘膜破坏等是IBS-D发生发展的重要因素^[1]。一项为期六个月的随机、双盲交叉研究中,聚卡波非钙在每月总体治疗反应方面明显优于安慰剂,在缓解恶心、腹痛、腹胀方面优于安慰剂,提示聚卡波非钙在腹泻和便秘混合的IBS患者中获益明显,特别是在主诉是腹泻的患者中^[5]。Saito等人的研究结果显示聚卡波非钙(500mg/kg)可以抑制蓖麻油引起的腹泻^[5],并且在250-500mg/kg时,可以促使被前列腺素E₂,血清素或卡巴胆碱引起大便松软的大鼠大便成形。同时,500mg/kg聚卡波非钙在急性束缚应激构建腹泻型肠易激动物模型中减少了大鼠粪便量。

(二) 聚卡波非钙对便秘型IBS的作用

Chokhawatia等人比较了聚卡波非钙和欧车前亲水胶在老年人群中的通便作用。42名老年门诊患者被随机分配接受聚卡波非钙或欧车前亲水胶。观察到聚卡波非钙或欧车前亲水胶在所有治疗参数(大便稠度、大便中位应变和大便频率)方面都有类似的改善。有趣的是,在接受聚碳酸钙治疗的患者中观察到较少的胀气。每天4-5克的聚卡波非钙对成年人安全无毒。Saito等发现聚卡波非钙以剂量依赖方式增加大便频率、粪便含水量和粪便重量,但是并未诱发腹泻。聚卡波非钙对狗既有通便作用,又有止泻作用,与传统的泻药和止泻药不同。聚卡波非钙可能是治疗特发性便秘、分泌性腹泻和肠易激综合症的合适药物,特别是伴有便秘和腹泻交替出现,并且副作用较少。

(三) 聚卡波非钙对IBS患者腹部疼痛和腹部的作用

腹痛和腹部不适是IBS的典型症状特征,其次是排便不规律,对其诊断至关重要。IBS的腹部疼痛与其他慢性疼痛综合征一样,由外周内脏刺激,肠神经系统和中枢神经系统之间的相互作用引起。疼痛主要表现即可以是轻微的、间歇性的,也可以是严重的、持续的。

(四) 聚卡波非钙在肠道准备中的作用

结肠镜检查前,需要充分的肠道准备。最近研究发

现聚卡波非钙在肠道准备辅助用药方面能增加患者耐受性、减少不良反应,患者再次接受意愿更强。王婷等^[6]采用随机、单盲的方法比较了聚卡波非钙联合PEG和减量PEG在肠道准备中的效果,结果发现,4LPEG的肠道清洁效果不如联用聚卡波非钙后的,而且联用聚卡波非钙后,患者再接受意愿程度高,不良反应发生率更低。但是聚卡波非钙再结肠镜检查前的准备应用时间较短,国内相关经验有所欠缺,但是多项研究证实了其在肠道准备的疗效和降低PEG的不良反应效果,未来还需大样本、多中心的研究来验证这一结论。

四、聚卡波非钙的毒性及不良反应

一项对大鼠的聚卡波非钙急性毒性研究报道指出,聚卡波非钙LD₅₀约为20g/kg,死亡因素主要是由于剂量过大导致的胃肠道阻塞,通常发生在服药12-24h后,并未发现全身毒性^[7]。对大鼠灌胃1g/kg的聚卡波非钙,连续观察12天,未发生急性毒性,但是均出现腹泻症状,且只在第一天出现,未发现死亡和严重不良反应。在聚卡波非钙的慢性毒性研究,在断奶大鼠的饮食中以0,0.5、2.5和5g/kg/d的剂量给药13个月时,未观察到慢性毒性和不良反应,仅在高剂量下大鼠体重增长幅度小于低剂量组。

国内也有少量聚卡波非钙在便秘或者腹泻等腹部症状的临床应用的安全性评价。施云等观察了聚卡波非钙在妊娠期妇女便秘中的使用安全性^[10],按照口服1.0g/次的剂量,一日3次,连续治疗14d,发现观察组和对照组的不良反应发生率分别为6.92%和4.62%,没有显著性差异,主要以轻微腹泻、过敏性皮疹为主,停药后症状均消失,没有出现与流产等不良妊娠结局相关的不良反应。一项聚卡波非钙在60例混合痔围手术期的两周应用观察,仅出现4例轻微腹泻,减少药物剂量后,腹泻症状明显减轻^[8]。有报道指出,一名75岁服用聚卡波非钙后出现了喉咙疼痛和呼吸困难,可能是由于吸入了聚卡波非钙后膨胀阻塞了支气管,因此聚卡波非钙不应用于损害气管管腔的慢性病变患者^[9]。

五、聚卡波非钙治疗IBS的临床研究

聚卡波非钙片国外二期对IBS-C双盲不同剂量临床试验结果显示,0.3g/d、1.5g/d、3.0g/d三种不同剂量均可对治疗腹泻和便秘有效,其中1.5g/d和3.0g/d改善率明显优于0.3g/d。三期临床试验以IBS患者为对象的双盲试验^[18],结果发现,试验组的聚卡波非钙(1.0g/次,每日3次)的59.1%改善率优于对照组曲美布汀(0.2g/次,每

日3次)的37.4%。2007年国内报道的一项多中心、随机对照为期四周的聚卡波非钙片对IBS-C的临床试验^[9],共纳入449例患者,试验组和安慰剂组分别为225例和224例,聚卡波非钙组的IBS-C总体症状改善比安慰剂组更显著,排便次数和排便不费力明显缓解,不良反应发生率2.28%,与安慰剂组4.63%没有显著性差异。浙江佐力药业股份有限公司2023年开展的一项聚卡波非钙片用于IBS-D的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究^[20],治疗2周评价,主要终点为IBS-D腹泻应答率,次要终点包括腹泻次数、大便秘结、NRS评分、IBS严重程度量表(IBS-SSS)、IBS生活质量量表(IBS-QOL)等当前正在招募患者中。

一项莫沙比利联合聚卡波非钙治疗便秘型肠易激综合症的疗效观察研究中^[11],120例IBS患者随机分为各60例的观察组和对照组,对照组给予枸橼酸莫沙必利分散片;观察组在对照组的基础上加用聚卡波非钙,均连续应用4周。结果显示,加用聚卡波非钙后,可以明显改善病人排便困难等症状,可能与上调胃动素水平,下调5-羟色胺、VIP、CCRP、神经肽Y水平有关。

结论

容积型泻药聚卡波非钙直接在肠道发挥作用,作用机制明确,不良反应小,安全性高,在IBS和慢性便秘等疾病具有较好的临床疗效。因此,未来的研究应集中在聚卡波非钙对特殊人群的临床应用,如患者IBS的老人、孕妇、儿童和特殊疾病人群,此外还可以加大与其他药物联用治疗IBS的研究。

参考文献

[1]吴芳.杭州社区人群肠易激综合征发病相关因素分析[D].浙江大学,2011.

[2]中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组,中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.2020年中国肠易激综合征专家共识意见[J].中华消化杂志,2020,40(12):803-818.

[3]韩振杰,袁耀宗.聚卡波非钙的药理及临床研究[J].中国新药与临床杂志,2012,31(6):291-294.

[4]汪小平,金丽雯,姚东英,等.莫沙比利联合聚卡波非钙治疗便秘型肠易激综合症的疗效观察和对细胞因子的影响[J].安徽医药,2021,25(3):4.

[5]Saito T, Yamada T, Iwanaga Y, et al. Calcium polycarboxophil, a water absorbing polymer, increases bowel movement and prevents senoside-induced diarrhea in dogs. [J]. Japanese Journal of Pharmacology, 2000, 83(3):206-214.

[6]王婷,李兴华.聚卡波非钙片联合减量复方电解质散对肠道准备效果的影响[J].江苏大学学报:医学版,2024,34(03):254-259.

[7]施云,罗婷婷,金敏非.聚卡波非钙治疗妊娠期便秘的临床研究[J].世界临床药物,2022,43(03):276-281.

[8]蒋豪杰,王建,徐永强.聚卡波非钙在混合痔围手术期的应用效果[J].中国当代医药,2021,28(35):61-64.

[9]聚卡波非钙协作组.聚卡波非钙治疗便秘型肠易激综合症的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床试验[J].中华消化杂志,2007,27(10):685-688.

[10]Chinadrugtrials.org,聚卡波非钙片用于腹泻型肠易激综合征的有效性和安全性研究, <https://chinadrugtrials.org/show/CTR20230565>.

[11]汪小平,金丽雯,姚东英,等.莫沙比利联合聚卡波非钙治疗便秘型肠易激综合症的疗效观察和对细胞因子的影响[J].安徽医药,2021,25(3):596-599.